

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-212287

(43)Date of publication of application : 11.08.1998

(51)Int.Cl.

C07D405/06
// A61K 31/41

(21)Application number : 09-018080

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 31.01.1997

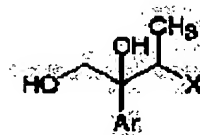
(72)Inventor : OIDA SADAO
UCHIDA TAKUYA

(54) PRODUCTION OF EPOXYTRIAZOLE COMPOUND

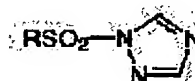
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To produce an epoxytriazole compound of an intermediate for synthesizing a triazole derivative effective to a fungous disease by reacting difluorophenyl-butanediol derivative, etc., with an N-sulfonylated triazole.

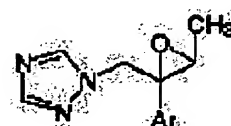
SOLUTION: The objective compound of formula III is produced by reacting a compound of formula I [Ar is a (substituted) phenyl; X is OH or a halogen], etc., with a compound of formula II (R is a lower alkyl, a lower alkyl substituted by a halogen, or a phenyl) in a solvent in the presence of a base at a temperature from a room temperature to 80° C. The amount of the compound of formula II based on that of the compound of formula I is 2-3 molar equivalent when the X is the OH, or 1-2 molar equivalent when the X is the halogen. The solvent is N,N-dimethylacetamide, etc., and the base catalyst is tert-butoxy potassium, etc. The amount of the solvent is 5-10 times of that of the compound of formula I and the amount of the base is 2-3 mol equivalent. The objective compound is obtained by one step by the method, and thereby the shortening of the process and the simplification of the operation become possible.



I



II



III

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-212287

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月11日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
C 0 7 D 405/06	2 4 9	C 0 7 D 405/06	2 4 9
// A 6 1 K 31/41	A D Z	A 6 1 K 31/41	A D Z

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平9-18080

(22) 出願日 平成9年(1997) 1月31日

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 老田 貞夫

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 内田 琢也

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

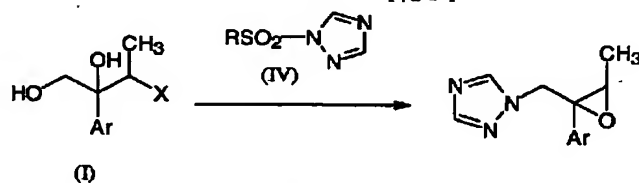
(54) 【発明の名称】 エポキシトリアゾール化合物の製造法

(57) 【要約】

【課題】 本発明はトリアゾール抗真菌剤合成の中間体の製造方法である。

* 【解決手段】 化合物 (I) などに化合物 (IV) を反応させ、化合物 (V) を得る製造法である。

* 【化1】

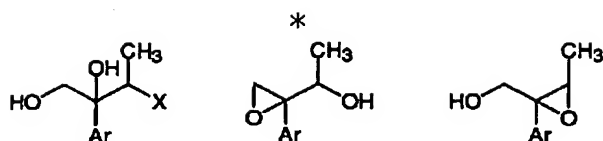


式中Arは置換基を有してもよいフェニル基、Xは水酸

基またはハロゲン原子を示す。

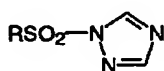
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式



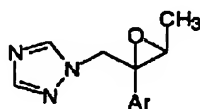
【式中、Arは置換基を有してもよいフェニル基を示し（該置換基はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり、これらの同一または異なる置換基を1～2ヶ有してもよい）、Xは水酸基またはハロゲン原子を示す】で表される化合物のひとつを式

【化2】



【式中、Rは低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、フェニル基または置換基を有するフェニル基を示す（該置換基はハロゲン原子、低級アルキル基またはニトロ基である）】で表される化合物と反応させることにより

【化3】



式【式中、Arは前記と同意義を示す】で表される化合物を得ることを特徴とするエポキシトリアゾール化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は人および動物の真菌疾患に対して有効なトリアゾール誘導体（6）（特開平8-333350）の合成中間体（V）の製造法に関する。

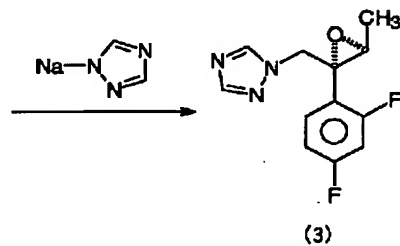
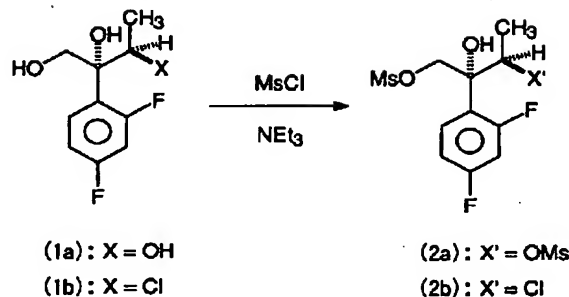
【0002】

【従来の技術】従来、下記の化合物（I）からエポキシトリアゾール化合物（V）を得るには、例えば（I）のArが2,4-ジフルオロフェニル基であり、Xが水酸基である1,2,3-トリオール化合物（1a）の場合、

【0003】

【化4】

30



【0004】まずメタンスルホンクロリドなどのスルホン化剤を用いてビススルホナート（2a）とし、ついでトリアゾールのナトリウム塩を反応させることにより目的とするエポキシトリアゾール化合物（3）を得る方法が報告されている（Chem. Pharm. Bull., 38, 2476（1990）；39, 2241（1991））。また、（I）のArが2,4-ジフルオロフェニル基であり、Xが塩素原子である3-クロロ-1,2-ジオール化合物（1b）を原料とする場合、同様に（1b）をスルホン化してメシラート（2b）とした後、トリアゾールのナトリウム塩と反応させることによりエポキシトリアゾール化合物（3）に導くという方法が知られている（Tetrahedron Lett., 32, 7545（1991））。

【0005】同様に、従来、化合物（II）および（III）から（V）を得るには、例えば、（II）および（III）のArが2,4-ジフルオロフェニル基であるエポキシアルコール（4a）および（4b）をメタンスルホンクロリドなどのスルホン化剤を用いてそれぞれのスルホナート（5a）および（5b）に導き、

【0006】

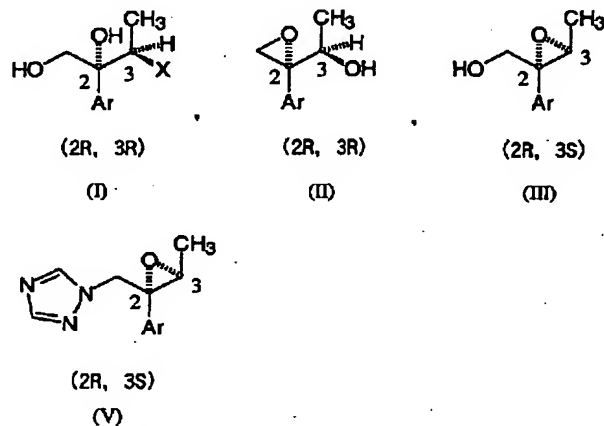
【化5】

ベンチル基であり、好適にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチル基である。

【0018】上述のXがハロゲン原子である場合のハロゲン原子は塩素、臭素またはフッ素原子であり好適には塩素または臭素原子である。

【0019】上記式中、好適な置換基を有するArの具体的な基としては、2, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、または4-クロロ-2-フルオロフェニルがあげられる。

【0020】本製造法は、化合物(I)、(II)または(III)にアルカリ条件下でN-スルホニル化トリアゾール(IV)を反応させることにより、1段階の反応工程でエポキシトリアゾール化合物(V)を得る方法であり、本方法によって得られる化合物(V)は抗真菌剤合成中間体として有用な化合物である。N-スルホニル化トリアゾール*



【0023】をもつラセミ体である。

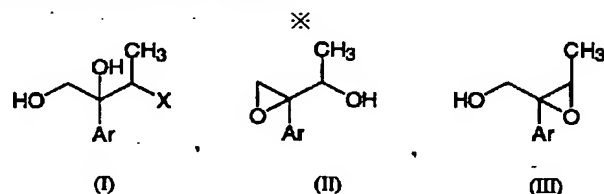
【0024】

【発明の実施の形態】本発明方法を具体的に以下に説明する。

※【0025】本発明では式

【0026】

【化10】



【0027】で表わされる化合物のひとつを溶媒中塩基触媒の存在下、式

【0028】

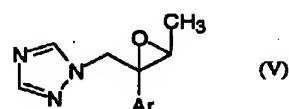
【化11】



り、式

【0030】

【化12】



【0029】で表される化合物と反応させることによ

50 【0031】で表されるエポキシトリアゾール化合物が

得られる。

【0032】反応を実施する際の溶媒としては、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール等の三級アルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、アセトニトリル、ピリジンあるいはそれらの混合溶媒が用いられるが、N,N-ジメチルアセトアミドが好適である。

【0033】使用量は、化合物(I)、(II)あるいは(III)の5~10倍量が適当である。反応に用いられる塩基触媒としては、リチウム、ナトリウムあるいはカリウムとtert-ブタノール、tert-アミルアルコール等の三級アルコールから生成する金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムあるいはヘキサメチルジシラジドなどがあげられ、好適にはtert-ブトキシカリウムあるいは水素化ナトリウムが用いられる。塩基触媒の使用量は、化合物(I)について反応を行う場合は(I)に対し最低2モル当量を必要とするが、2~3モル当量を用いるのが好ましく、化合物(II)または(III)について反応を行う場合はそれらの1~1.5モル当量を用いるのが好適である。

【0034】化合物(IV)の使用量は、化合物(I)のXが水酸基である場合は(I)に対し最低2モル当量を必要とするが2~3モル当量を用いるのが好ましく、化合物(I)のXがハロゲン原子である場合あるいは(II)もしくは(III)について反応を行う場合は、(I)に対し最低1モル当量の(IV)を必要とするが1~2モル当量を用いるのが好適である。本反応においては、1, 2, 4-トリアゾールを(I)、(II)または(III)に対し*

* 0.1~1モル当量共存させて反応を行うと化合物

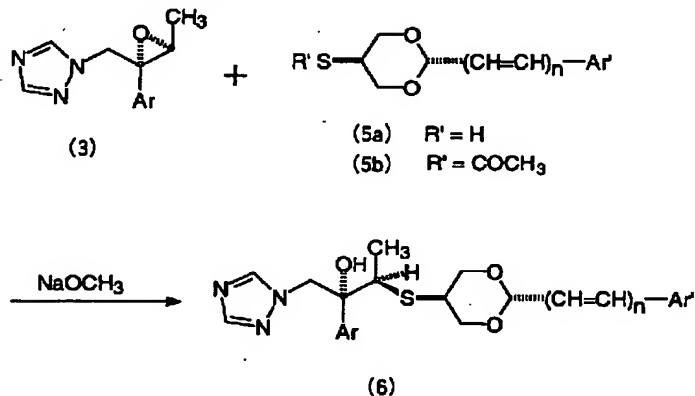
(V)の収率の向上が認められる。反応温度は0℃ないし溶媒の沸点において行われ、好ましくは室温ないし80℃で行われる。反応時間は0.5~24時間であるが、50~70℃で加熱0.5~2時間で反応を行うのが好適である。反応の生成物であるエポキシトリアゾール化合物(V)は反応液中から通常の有機合成的な手法で単離することが出来る。例えば、本反応終了後、反応液を冷却し適当量の水を加え、適当な有機溶媒で抽出した後、抽出液を乾燥後溶媒を留去して目的物を得ることが出来る。必要ならばさらにカラムクロマトグラフィーや再結晶を行うことによって純品を得ることが出来る。

【0035】なお、本発明の出発化合物である(I)、(II)および(III)は公知の方法、例えば前掲の文献(Chem. Pharm. Bull., 38, 2476 (1990); 39, 2241 (1991); Tetrahedron Lett., 32, 7545 (1991))に記載された方法に準じて、ラセミ体あるいは光学活性な乳酸や乳酸エステルを出発原料に用いることにより、ラセミ体あるいは光学活性体として製造することが出来る。

【0036】本発明の方法によって得られるエポキシトリアゾール化合物(V)は抗真菌剤合成の重要中間体として利用できる。例えば、(V)は次式に示すように、メルカプタン化合物(5a)あるいはその酢酸エステル誘導体(5b)とナトリウムメトキシドなどの金属アルコキシド存在下で反応を行うことにより、強い抗真菌活性を有する化合物(6)に導くことが出来る(特開平8-333350)。

【0037】

【化13】



【0038】上記式中、Arは前述したものと同意義を示し、Ar'は置換基を有してもよいフェニル基を示し、nは1, 2または3を示す。

【0039】

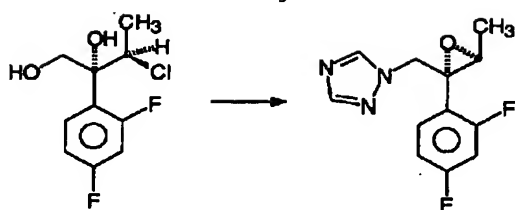
【実施例】以下に実施例、参考例をあげ本発明を具体的に示す。

【0040】実施例1

【0041】

【化14】

9



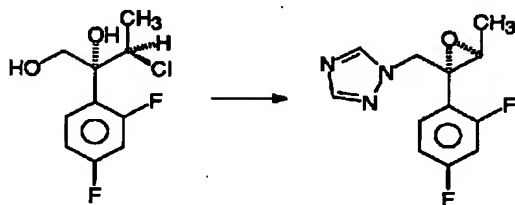
【0042】55%水素化ナトリウム50mg (1.15mmol)をヘキサンで洗った後、ジメチルホルムアミド1.5mlに懸濁させ、氷冷撹拌下(2R, 3R)-3-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,2-ブタンジオール(Tetrahedron Lett., 32, 7545 (1991))118mg (0.50mmol)を加えた。水素ガスの発生がおさまったら、1-(p-トルエンスルホニル)-1,2,4-トリアゾール(J. Am. Chem., 97, 7332 (1975))145mg (0.65mmol)、1,2,4-トリアゾール14mg (0.2mmol)を加え、窒素雰囲気下60℃で30分間撹拌した。反応液を冷却後、ベンゼンを加え、水ついで飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去して得られる油状物をシリカゲル5gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:5~1:2)混合溶媒で溶出し、目的とする(2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラン100mg (収率80%)を固体として得た。ベンゼン-ヘキサン混合溶媒より再結晶を行い融点88~89.5℃を有する針状晶を得た。

【0043】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -7.55° (C=1.12, CHCl₃)
NMRスペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.64 (3H, d, J=5.3Hz), 3.19 (1H, q, J=5.3Hz), 4.43 (1H, d, J=14.5Hz), 4.88 (1H, d, J=14.5Hz), 6.65-6.9 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.97 (1H, s)。

【0044】実施例2

【0045】

【化15】



【0046】(2R, 3R)-3-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,2-ブタンジオール1

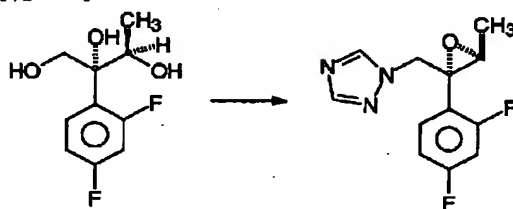
10

40mg (0.59mmol)をジメチルホルムアミド3.0mlに溶かし、氷冷撹拌する。ここに、tert-ブトキシカリウム159mg (1.3mmol)、1,2,4-トリアゾール12mg (0.18mmol)、1-(p-トルエンスルホニル)-1,2,4-トリアゾール145mg (0.65mmol)をこの順に加え、60℃で1.5時間撹拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルを加え、水ついで飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去して得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)混合溶媒で溶出し、目的とする(2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラン114mg (収率76%)を固体として得た。NMRスペクトルは実施例1で記載したものと一致した。

【0047】実施例3

【0048】

【化16】



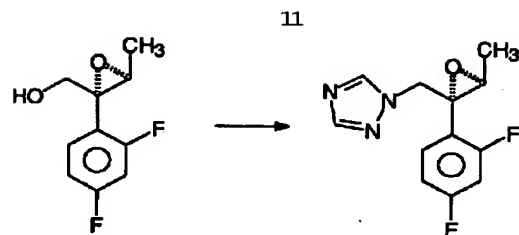
【0049】(±)-(2R*, 3R*)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,2,3-ブタントリオール(Chem. Pharm. Bull., 38, 2476 (1990))109mg (0.50mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド3.0mlに溶かし、氷冷撹拌する。ここに、tert-ブトキシカリウム196mg (1.6mmol)、1,2,4-トリアゾール10mg (0.15mmol)、1-(p-トルエンスルホニル)-1,2,4-トリアゾール246mg (1.1mmol)をこの順に加え、60℃で2時間撹拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルを加え、水ついで飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去して得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2~1:1)混合溶媒で溶出し、目的とする(±)-(2R*, 3S*)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラン90mg (収率72%)を得た。ベンゼン-ヘキサン混合溶媒より再結晶を行い、融点62~64℃を有する結晶を得た。NMRスペクトルは実施例1で記載したものと一致した。

【0050】実施例4

【0051】

【化17】

50

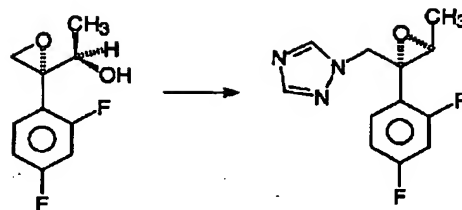


【0052】55%水素化ナトリウム53mg (1.22mmol)をヘキサンで洗った後、ジメチルホルムアミド1.5mlに懸濁させ、氷冷攪拌下(2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-エポキシブタノール(Tetrahedron Lett., 32, 7545 (1991))207mg (1.04mmol)を加えた。水素ガスの発生がおさまったら、1-(p-トルエンスルホニル)-1,2,4-トリアゾール301mg (1.35mmol)、1,2,4-トリアゾール22mg (0.32mmol)を加え、窒素雰囲気下60℃で30分間攪拌した。冷却後、反応液にベンゼンを加え、水ついで飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去して得られる油状物を実施例1と同様にして精製し、目的物である(2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシランを結晶として得た。NMRスペクトルは実施例1で記載したものと一致した。

【0053】実施例5

【0054】

【化18】



10 【0055】(2R, 3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-エポキシ-2-ブタノール(Chem. Pharm. Bull., 39, 2241 (1991))100mg (0.50mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド2mlに溶かし、氷冷攪拌下、tert-ブトキシカリウム84mg (0.75mmol)、1,2,4-トリアゾール14mg (0.20mmol)、1-(p-トルエンスルホニル)-1,2,4-トリアゾール13mg (0.6mmol)を順次加えた。60℃に加熱して2時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルを加え、水ついで飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去して得られる油状物を実施例1と同様にして精製し、目的とする(2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシランを結晶として得た。NMRスペクトルは実施例1で記載したものと一致した。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.